

河北省药品 GMP 示范基地建设研究探讨

赵立新, 罗标, 李晓鹏, 杨丹娅, 刘颖, 李岩 (河北省食品药品监督管理局食品药品审评认证中心, 石家庄 050090)

摘要 目的: 建设药品 GMP 示范基地, 提高药品生产企业实施 GMP 整体水平, 促进检查员能力提升。方法: 以药品生产企业为载体, 以检查员实训体系、科研项目合作模式为重点建设内容, 与省内先进企业合作建设河北省药品 GMP 示范基地。结果与结论: 建立 7 家规范的药品 GMP 示范基地, 在检查员多途径培训和 GMP 科研项目方面进行了积极探索。陆续安排检查员 140 余人次分批到基地进行实训, 检查员的检查能力得到提升, 其中 12 人从一般检查员专家库提升到骨干检查员专家库, 5 人从骨干检查员专家库提升到组长检查员专家库。与 GMP 基地合作开展了“诊断式检查”“药品生产企业质量体系构建”等研究课题, 中心认证技术取得了突破性进展。

关键词: 药品 GMP 示范基地; GMP 检查员; 实训; 科研合作

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)03-0339-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2018.03.008

Discussion on the Construction of Pharmaceutical GMP Demonstration Bases of Hebei Province

Zhao Lixin, Luo Biao, Li Xiaopeng, Yang Danya, Liu Ying, Li Yan (Hebei Center for Food and Drug Evaluation & Certification, Hebei Food and Drug Administration, Shijiazhuang 050090, China)

Abstract Objective: To construct pharmaceutical GMP demonstration bases, to improve the overall level of GMP implementation of the pharmaceutical manufacturers and to promote the improvement of the ability of inspectors. **Methods:** The pharmaceutical GMP demonstration bases of Hebei Province were established by cooperating with advanced manufacturers in the province, taking the pharmaceutical manufacturers as carriers, the inspector training system and the cooperation mode of scientific research projects as key content of construction. **Results and Conclusion:** Seven standard pharmaceutical GMP demonstration bases were established. Many training methods of the inspectors and scientific research projects of the GMP were also explored. More than 140 inspectors were trained at the bases in batches. The ability of the inspectors was improved, 12 of the inspectors were promoted from the general inspector pool to the backbone inspector pool, and 5 of the inspectors were promoted from the backbone inspector pool to the leader inspector pool. Hebei Center for Food and Drug Evaluation & Certification cooperated with the GMP bases to carry out the research projects, such as diagnostic examination, construction of quality system of pharmaceutical manufacturers, etc. There was a breakthrough in the certification technology research of our center.

Keywords: pharmaceutical GMP demonstration base; GMP inspector; training; scientific research cooperation

为积极推进《药品生产质量管理规范(2010年修订)》(以下简称新修订GMP)认证工作^[1],提高河北省药品生产企业实施GMP整体水平,促进检查员能力提升,河北省食品药品审评认证中心(以下简称中心)在河北省食品药品监督管理局领导下,于2013年开始谋划建设河北省药品生产质量管理示范基地(以下简称GMP基地)。经过历时3年的调研、筹建,按照“高标准、重实效、有特色、可发展”的要求,建立7家规范化的GMP基地并进行了授牌。GMP基地建立以来,陆续安排检查员140余人次分批进行实训,合作开展了“诊断式检查”“药品生产企业质量体系构建”等课题研究,在检查员多途径培训和GMP科研开展方面进行了积极探索,黑龙江、青海等多家兄弟省认证机构到基地现场进行了考察和交流,GMP基地起到了良好的示范作用,对提升药品GMP实施发挥了重要作用。

1 GMP基地建设背景及必要性

1.1 探索检查员多途径培养模式

我国自上世纪80年代末开始推行药品GMP认证,为全面提升国内药品生产企业生产质量管理水平发挥了重要作用^[2]。在整个认证过程中,药品GMP检查员是评价企业实施GMP情况的具体执行者。因此,检查员队伍的技术水平、整体素质、工作作风直接关系到药品GMP认证的公平、公正和质量。尤其是2011年开始实施的新修订药品GMP,强调采用风险研判的方法对企业进行综合评定,对在检查活动中处于主体地位的检查员的业务能力提出了更高要求。检查员不仅必须具备相当的专业知识和丰富的实践经验,还需要对制药工业深入了解^[3]。欧洲及美国等GMP发展较为成熟的国家,实行专职检查员制度,对检查员资质要求除学历、专业外,还明确要求要有在制药企业工作的经历,就是基于对药品检查工作特殊性的考虑^[4]。

我国目前尚未实行专职检查员制度,除个别省市认证机构外,绝大多数机构聘用的检查员均为兼职检查员。按照国家药品监管部门规定,检查员均来源于药品监管系统,经推荐、选拔、培训合格后聘任。由于条件所限,培训的方式基本为短期理论培训。检查员对药品生产的感性认识主要来自于日常的药品监管,缺少在企业的实践工作经验,这是一直以来存在的缺憾^[5-6]。以河北省为例,全省近180名检查员中有企业实际工作经验的

不到10%,部分来自检验系统的检查员甚至以前从未到过生产企业,现场检查仅靠有限的理论培训,其效果可想而知。还有许多检查员虽然企业监管经验丰富,但由于相对缺乏对药品生产整体性、系统性的学习,习惯于孤立、分散、静态地理解GMP条款,在认证检查中容易脱离生产实际。另外,由于认证检查本身的局限性,企业是以防御的心理接受检查,检查员如果不具备丰富的实践经验,也不容易发现企业深层次的问题。因此,建立GMP基地,探索检查员多途径培养模式,为检查员提供零距离接触药品生产企业生产质量管理过程的学习机会尤为必要。

1.2 认证机构掌握制药行业发展动态从而提高认证管理水平

遵循药品GMP是对药品生产企业生产质量管理水平的最低要求。它要求企业不仅要符合现行的规范,还必须持续创新,在控制手段及方法上应随科学技术的迅速发展不断调整和提高企业的实施标准。相应的,认证检查工作中因为涉及许多具体的制药技术,因此,检查条款的内涵也应随着药品生产技术的快速发展而发展。例如,当前随着计算机自动化在制药行业应用领域越来越广,计算机化系统对药品生产质量不断增大的影响与其规范管理滞后的矛盾日趋突出,这就要求认证机构应及时掌握制药行业发展信息。

在美国,FDA用现行GMP(Current GMP,CGMP)体现药品GMP的动态管理理念。FDA得到国会授权,将药品生产质量管理经验和技术创新编写成指南文件进行推广,采用指南的模式,将药品GMP检查作为促进企业不断进步和创新的重要手段。指南虽然不具有像CGMP一样的法定地位,但由于其制订和修订不需通过复杂的法规程序,可以及时体现科学技术的进步,体现FDA在制药行业倡导的方向及新的管理要求,成为药品生产企业实际的执行标准^[7]。因此,建立GMP基地,使其成为与先进企业合作开展科研项目、及时掌握制药企业发展动态的平台,对于认证机构提高认证管理水平,从而促进制药行业健康规范发展具有很重要的意义。

2 建设过程

2011-2012年,国家食品药品监督管理局食品药品审核查验中心组织部分省市属中心开展了

建立药品（口服固体制剂）GMP示范基地的相关调研，我中心参与了调研工作^[8]。在此基础上，我们于2013年开始筹划河北省GMP基地建设工作，目的为接收GMP认证检查员进行实地学习，开展GMP相关课题研究，提高我省GMP实施水平。建设过程采取明确主旨、分步开展的方式，边建设边完善。

2.1 指导思想

以科学发展观为指导，以“共建、共享、共赢”为原则，以“专业性、规范性、开放性”为特点，建立“高标准、重实效、有特色、可发展”的河北省GMP检查员学习基地、科研基地。

2.2 基本思路

以提升河北省药品GMP检查水平为目标，以药品生产企业为载体，以检查员实训体系、科研项目合作开展模式为重点建设内容，与华北制药、石药集团、神威药业等省内先进企业进行深度合作，从而打造河北省高水平的并在全国领先的GMP基地。

2.3 具体实施

2.3.1 调研及研讨

建立示范基地，需要有企业这一平台作支撑，首先要与企业进行充分沟通打消其顾虑，以获取企业的理解和支持。中心首先制定“河北省药品GMP示范基地（无菌制剂、口服固体制剂）调研方案”，选取省内生产化学药品及中药无菌制剂、口

服固体制剂的知名大型企业填写“调研基本信息表”，并到石药、华药、神威药业有限公司等部分企业进行了现场调研。通过座谈与研讨，了解药品生产企业的日常运行情况和在企业建立GMP基地存在的实际问题，结合调研实际情况和企业意见，中心对GMP基地建设工作思路进行了调整和完善，研究出企业相应激励政策，以期达到共赢的目的，实现GMP基地可持续发展。

2.3.2 制定管理办法

为保证GMP基地建设规范性，中心起草了《河北省药品GMP示范基地管理办法》，对基地遴选、管理以及检查员学习安排、学习效果评价等进行了详细规定。根据省内认证检查需求，将GMP基地分为无菌制剂生产企业（中药类、化学药品类）、口服制剂生产企业（中药类、化学药品类）、原料药生产企业（无菌、非无菌）、中药饮片生产企业等不同类型，明确遴选条件：要求企业应有完善的质量管理体系，通过2010版GMP认证，生产规模与工艺技术水平居于省内行业领先地位，无违法违规行为及重大质量事故发生，有能力与中心合作开展GMP相关课题研究。通过调研及与企业座谈沟通，达成共识后提交省局审核。目前入选GMP基地企业及其类型如表1所示。

表1 入选GMP基地的企业及其类型

企业名称	示范类型
华北制药股份有限公司新制剂公司、华民分公司	无菌制剂、无菌原料药、口服固体制剂
石药集团欧意药业有限公司	无菌制剂、无菌原料药、口服固体制剂
神威药业集团有限公司	中药提取、中药无菌制剂、口服制剂
石家庄以岭药业股份有限公司	中药提取、口服制剂
石家庄四药有限公司	大容量注射剂
河北美威中药饮片有限公司	中药饮片
河北百草康神药业有限公司	中药饮片

为规范GMP基地管理，中心与GMP基地签订协议书，约定双方责任与义务，保证参训人员在实习期间既能充分了解药品的实际生产过程，又不会影响企业的正常生产。每家GMP基地承诺每年接收检查员2~4批次，全年不少于10人次，实习时间一般

为一周。企业明确专人对检查员进行培训、考核，考核结果报中心。中心定期对GMP基地资格进行审核，对于审核不符合要求的企业取消其资格，如企业发生重大质量问题或严重违规行为随时取消资格。同时为激发GMP基地企业的积极性，除对企业

授牌增加其荣誉感外,中心还承诺通过提供培训、指导等资源,以及提供课题经费合作开展GMP研究课题等方式,帮助企业不断完善提高生产质量管理水平。

2.3.3 建立学习模板

由于检查员基本为兼职,本职工作繁忙,为保证检查员在有限的学习期间能够掌握药品生产质量关键点,中心和企业共同研究,根据不同剂型逐项分条制定不同的学习模板,明确学习大纲和重点内容、质量风险点,按照生产工艺流程确定各岗位的学习目的、内容、主要关注点和学习课时,陆续建立了冻干粉针、无菌粉针、小容量注射剂、大容

量注射剂、片剂、胶囊剂、中药饮片等10多个剂型的学习模板,提供检查员使用。学习模板根据实际运行情况进行调整,以更好地保证检查员的实训效果。以片剂学习模板为例:①熟悉片剂基本工艺及质量标准;②了解各岗位的标准操作规程,包括生产指令的下达及执行程序;③了解设备基本原理与操作及清洁维护要点;④了解操作过程、相关措施与效果;⑤了解质量管理文件的制定、质量控制点及工艺要求;⑥清场、岗位清洁及消毒方法、验证;⑦物料及中间产品的存贮;⑧不合格品的控制;⑨异常情况处理。学习内容及学习模板,以药物生产的两个岗位的培训为例说明,如表2所示。

表2 学习内容及学习模板

岗位	目的	学习内容	主要关注点	课时
领料及原辅料 中转	接收与发放物料	(1)原辅料接收与发放的注意事项; (2)物料的储存及存放周期。	(1)原辅料的发放原则; (2)物料的储存。	1 h
原辅料 粉碎	增加药物的表面积,促进药物的溶解与吸收;有利于药物各成分混合的均匀性。	(1)粉碎机的基本原理、操作及维护; (2)了解不同目数的罗底;罗底更换、设备润滑方法。	(1)筛网的发放及完整性检查; (2)除尘措施和效果。	1 h

2.3.4 组织实施

为保证学习效果,按照专业背景及特长将参训检查员分组到各GMP基地学习,每组10人左右,由一名资深检查员担任大组长负责协调及管理,再分成2~3个小组设立小组长轮岗学习。实训过程中,企业根据实际生产组织安排制定详细的实习方案,选派经验丰富的技术管理人员陪同讲解,保证检查员能够全面了解企业生产、采购、检验、仓储及文件管理等方面内容。中心制定《药品GMP认证检查员实训学习管理规定》,严格学习纪律,检查员与企业签订保密协议以减少企业后顾之忧。同时企业对学员、组长对组员分别进行考核打分,学习结束后学员上交学习总结,加强考核管理。学员按照计划“沉底靠前,深入学习”,从物料进厂、投料称量、到成品放行全过程及空调、制水、空压等公用系统等进行了深入学习;对质量保证、质量控制进行“取长补短,相互学习”;对验证与确认“突出重点,认真学习”;对实验室超标(OOS)、超趋势(OOT)、纠正与预防措施(CAPA)及风险管理“针对新念,选项学习”。

3 效果与总结

3.1 检查员丰富实践经验,开阔了眼界,检查能力得到提升

基地建设以来,陆续组织了140余人次检查员分批次到GMP基地学习,以往的检查官变为学员,受检企业变为教官,通过这种角色的转换,检查员以学习的心态进入企业,与企业开放坦诚地交流,将以往检查中疑惑的问题请教企业人员,积累的理论知识与实践有了很好的结合,一定程度上弥补了检查员缺少企业实际工作经验的短板。另外,感受先进企业文化和新技术、新设备的应用,开阔了检查员眼界,激发了学习热情。正如有检查员在学习总结中所说:“这次学习能有比较好的效果,首先得益于这种学习形式。形式不同,它不同于以往对企业的检查,是一种自下而上的学习;心态不同,是小學生的心态,是一种请教;目的不同,不是为了找出企业存在的问题,而是为了学习企业管理中好的做法。”。通过几轮实训,检查员检查能力得到提升,经实践考核,12人从一般检查员库提升到骨干检查员库,5人从骨干检查员库提升到组长检

查员库。

3.2 开展“诊断式检查”等技术研究,实现企业与监管双赢

依托示范基地这一平台,中心认证技术研究工作取得突破性进展。与省内GMP无菌示范基地神威药业共同开展了小容量注射剂无菌保障系统模块诊断式检查技术研究,组织省内10名骨干无菌检查员对涉及无菌保证的净化空调系统、水系统、模拟灌装及除菌过滤等几大模块进行了深入细致的检查与讨论。开展诊断式检查研究,是将检查员从以往的“裁判”变为“医生”,与企业共同开展分析,对药品生产质量体系运行情况进行把脉,找出关键环节、关键因素,在保证合规的前提下,寻找检查技术与企业管理的最佳融合点,达到合理、经济运行,避免过度管理,实现质量管理效果的最大化,从而提高企业实施GMP的主动性、积极性,对于提高检查实效、降低风险,推动企业技术管理水平的进步,实现企业与监管的共赢具有积极意义。另外,中心开展的“药品生产企业质量体系构建的课题研究”在与GMP基地企业的合作下也进展顺利。

4 发展方向与思路

4.1 完善培训形式与内容

GMP基地运行以来,通过不断摸索与完善,已建立比较成熟的运行机制,取得了较好的效果,为未来创立了良好发展空间。

将培训内容分为必修课和选修课,现场学习以学习大纲为主,选学为辅。必修课为基础知识,是每个检查员必须掌握的生产实践知识,选修课则是每个检查员针对自己的薄弱环节进行的加强学习,使整个学组人员都有新知识的补充和收获。同时,随着检查员对企业的了解逐步深入,采用基础培训和专题培训相结合的形式,加强诸如公用系统、检验、中药提取、无菌工艺、计算机化系统等专题培训。

4.2 探索建立省、市两级GMP基地分级培训模式

与各地市食品药品监督管理局协商,探索开展建立市级GMP基地试点工作,并纳入我省GMP基地体系内进行统一协调。对重点培养检查员安排省级GMP基地轮训,一般检查员则先由各地市局组织在本市范围内的市级GMP基地培训,随着检查经验的积累,再安排到省级GMP基地进行专题轮训。分

级实训能够做到针对性强、重点突出,并降低时间成本和经济成本,从而实现实训效果的最大化。

4.3 拓宽科研合作领域

国家食品药品监管十三五规划明确提出要强化技术审评能力建设^[9]。随着药品注册现场核查、一致性评价等工作的陆续开展,中心作为药品监管部门的技术支撑单位,其技术支撑作用日益重要。因此,拓宽与企业合作开展科研的范围、及时掌握制药企业发展动态、推动提升GMP管理水平将是示范基地未来发展的重点方向。

(致谢:本次基地建设合作单位华北制药股份有限公司、石药集团欧意药业有限公司、神威药业集团有限公司、石家庄以岭药业股份有限公司、石家庄四药有限公司、河北美威中药饮片有限公司、河北百草康神药业有限公司及河北省食品药品监督管理局、石家庄市食品药品监督管理局为基地建设工作提供了大力支持,谨表诚挚的感谢!)

参考文献:

- [1] 国家食品药品监督管理局. 国食药监安[2011]365号 关于印发药品生产质量管理规范认证管理暂行办法的通知[S]. 2011.
- [2] 中华人民共和国人大常委会. 中华人民共和国主席令第四十五号 药品管理法[S]. 2003.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 中华人民共和国卫生部令第七十九号 药品生产质量管理规范(2010年修订)[S]. 2011.
- [4] 刘渊, 毕军, 邹毅. 国内外药品GMP检查员制度对比分析[J]. 中国药师, 2011, 14(6): 870-873.
- [5] 毕军, 邹毅. 中美药品GMP检查体系对比分析[J]. 中国药事, 2013, 27(6): 578-583.
- [6] 河北省食品药品监督管理局. 河北省药品检查员管理办法(暂行规定)[S]. 2016.
- [7] 邓婷, 施健, 杨成钢. 我国GMP认证专职检查员队伍建设模式及对策研究[J]. 中国药事, 2016, 30(8): 756-761.
- [8] 孙喜民, 王琳, 孙文, 等. 药品(口服固体制剂)GMP示范基地调研报告[J]. 中国药事, 2014, 28(9): 939-944.
- [9] 国务院. 国务院关于印发“十三五”国家食品安全规划和“十三五”国家药品安全规划的通知[S]. 2017.

(收稿日期 2017年3月9日 编辑 范玉明)